·论著·

当归-红芪药对抗心肌纤维化作用的机制分析：基于生物信息学技术

杨开燕，李淑玲*，魏惠平，甄小龙，寇宗莉，王新强，王洁，徐鑫

730000 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学附属医院
*通信作者：李淑玲，主治医师；E-mail：shulingli78@163.com

【摘要】 **背景** 经典药对当归-红芪药具有一定抗心肌纤维化作用，但其作用机制尚不清楚。**目的** 探讨当归-红芪药对抗心肌纤维化的作用机制。**方法** 检索Web of Science核心合集（WoSCC），分析以心肌纤维化为主题的文献发表情况；通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）检索当归-红芪药对的主要生物活性化合物，通过基因卡数据库筛选药物-疾病交集靶标基因，并进行GO富集分析、KEGG富集分析。利用分子对接技术将核心蛋白与当归-红芪药对主要生物活性化合物进行分子对接。**结果** 1992—2022年WoSCC中以心肌纤维化为主题的文献发表数量呈逐年升高趋势。共获得13种当归-红芪药对的主要生物活性化合物、148个药物-疾病交集靶标基因。GO富集分析结果显示，当归-红芪药对抗心肌纤维化作用涉及对活性氧的反应、对药物的反应、脂多糖反应、氧化应激反应等生物学过程；KEGG富集分析结果显示，当归-红芪药对抗心肌纤维化作用主要与IL-17信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、缺氧诱导因子-1信号通路等炎症相关信号通路有关。分子对接技术结果显示，度值排在前三的主要生物活性化合物（槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇）与度值排在前三的核心蛋白（MAPK3、JUN、MAPK1）之间的结合能均<0 kcal/mol。**结论** 心肌纤维化是未来研究热点和方向之一，当归-红芪药对通过多种生物学过程、多种途径发挥抗心肌纤维化作用，其主要生物活性化合物槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇属于候选药物分子。

【关键词】 心内膜心肌纤维化症；心肌纤维化；当归；红芪；药理作用分子作用机制（中药）；网络药理学；分子对接

【中图分类号】 R 542.23 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0702

Exploring the Effective Components and Mechanism of Action of Danggui-Hongqi in the Treatment of Myocardial Fibrosis Based on Bioinformatics Technology

YANG Kaiyan，LI Shuling，WEI Huiping，ZHEN Xiaolong，KOU Zongli，WANG Xinqiang，WANG Jie，XU Xin*

Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou 730000，China

**Corresponding author：LI Shuling，Attending physician；E-mail：shulingli78@163.com*

【Abstract】 **Background** The classic Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi has shown certain effect in anti-myocardial fibrosis，but the underlying mechanisms remain unclear. **Objective** To explore the mechanisms in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi. **Methods** We searched the Web of Science Core Collection （WoSCC） to analyze the publication trends of literature on myocardial fibrosis. We used the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform （TCMSP） to identify the major bioactive compounds of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi. GeneCards.org was used to screen drug-disease intersection target genes，followed by GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis. Molecular docking technology was employed to dock the core proteins with the major bioactive compounds of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi. **Results** From 1992 to 2022，the number of publications on myocardial fibrosis in the WoSCC showed an increasing trend. A total of 13 major bioactive compounds of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi and 148 drug-disease intersection target genes were obtained. GO enrichment analysis indicated that，the effect in anti-

基金项目：甘肃省科技计划项目-自然科学基金项目（21JR7RA581）；甘肃省中医药科研课题重点课题（GZKZ-2020-9）；甘肃省中医药研究中心开放课题（zyzx-2020-34）

引用本文：杨开燕，李淑玲，魏惠平，等. 当归-红芪药对抗心肌纤维化作用的机制分析：基于生物信息学技术［J］. 中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

YANG K Y，LI S L，WEI H P，et al. Exploring the Effective Components and Mechanism of Action of Danggui-Hongqi in the Treatment of Myocardial Fibrosis Based on Bioinformatics Technology［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi involve biological processes such as responses to reactive oxygen species, drug responses, lipopolysaccharide responses, and oxidative stress responses. KEGG enrichment analysis showed that, the effect in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongq are mainly associated with inflammatory-related signaling pathways, including the IL-17 signaling pathway, tumor necrosis factor signaling pathway, and hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway. Molecular docking results showed that, the binding energies between the top three major bioactive compounds of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi (quercetin, β-sitosterol, and stigmasterol) and the top three core proteins (MAPK3, JUN, and MAPK1) were all less than 0 kcal/mol. **Conclusion** Myocardial fibrosis is one of the future research hotspots and directions. The Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi exerts anti-myocardial fibrosis effect through various biological processes and multiple signaling pathways, with its major bioactive compounds, quercetin, β-sitosterol, and stigmasterol, being potential candidate drug molecules.

【Key words】 Endomyocardial fibrosis; Myocardial fibrosis; Angelica sinensis; Hedysari radix; Molecular mechanisms of pharmacological action (TCD); Network pharmacology; Molecular docking

心肌纤维化（myocardial fibrosis）指缺血、缺氧、炎症等引起的心脏细胞外基质过度沉积，主要病理改变为心肌间质胶原含量增加、排列失衡与紊乱，可导致心肌僵硬度增加、心脏收缩与舒张功能不同程度障碍[1]，常见于冠心病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、高血压性心脏病患者等，但目前心肌纤维化的确切发病机制尚不完全清楚[2]。当归－红芪作为经典药对，具有一定抗心肌纤维化作用，但其作用机制尚不完全清楚。

Web of Science 核心合集（Web of Science Core Collection，WoSCC）的内在功能是探索合格文献的基本特征，可反映文献数量与引用情况，其中相对研究兴趣指数（relative research interest，RRI）反映当年某一研究领域的加权论文数量。本研究首先基于 WoSCC 分析以心肌纤维化为主题的文献，再通过网络药理学和分子对接技术分析当归－红芪治疗心肌纤维化的主要生物活性化合物、潜在靶标、信号通路等，以期为当归－红芪药对抗心肌纤维化作用机制研究等提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“myocardial fibrosis”为主题词在 WoSCC 中进行检索，检索时限：1992-01-01—2022-10-24，文献类型限定为“article”或“review”，语言限定为 English；通过索引国家/地区进行细化，并采用 R 软件包中 bibliometrix 软件绘制可视化国际合作地图。

1.2 当归－红芪药对的主要生物活性化合物及靶标基因分析

以“当归”“红芪”为关键词，通过中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP）检索当归－红芪药对的主要生物活性化合物；以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥ 30%、药物相似性（drug-likeness，DL）≥ 0.18 为标准[3]筛选当归－红芪药对的主要生物活性化合物并将靶标基因的全称转换为简称。

以“myocardial fibrosis”为关键词在基因卡数据库（http://www.GeneCards.org）中筛选心肌纤维化相关疾病靶标基因，消除重复靶标基因后通过 Venny 2.1.0 软件获取药物－疾病交集靶标基因，即为当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的靶标基因。

采用 Cytoscape 3.8.0 软件构建小分子网络图，并通过 cytoNCA 插件进行分析。将药物－疾病交集靶标基因导入 STRING 网站（https://cn.string-db.org/），选择“homo sapiens”、设置置信度≥ 0.90，导出数据，采用 Cytoscape 3.8.0 软件分析蛋白－蛋白相互作用。采用 R 语言 bioconductor 软件包对药物－疾病交集靶标基因进行 GO 富集分析与 KEGG 富集分析，并通过 Cytoscape 3.8.0 软件分析当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的“药物－成分－靶标－疾病”网络。

通过 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）查找当归－红芪药对主要生物活性化合物的 2D 结构并转换为 3D 结构；通过 RCSB PDB 数据库（http://www.rcsb.org）寻找靶标基因结构，去除杂质后导入 AutoDockTools 进行加氢、文件转换等处理，并通过 Vina 软件将获得的蛋白与当归－红芪药对主要生物活性化合物进行分子对接。

2 结果

2.1 以心肌纤维化为主题的文献发表数量

1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献发表数量呈逐年升高趋势，其中在 2021 年发文数量最多，为 308 篇（图 1）。

2.2 以心肌纤维化为主题的文献地域分布

1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献共涉及 82 个国家/地区，其中以中国（PEOPLES R CHINA）发文数量最多，其次为美国（USA）、德国

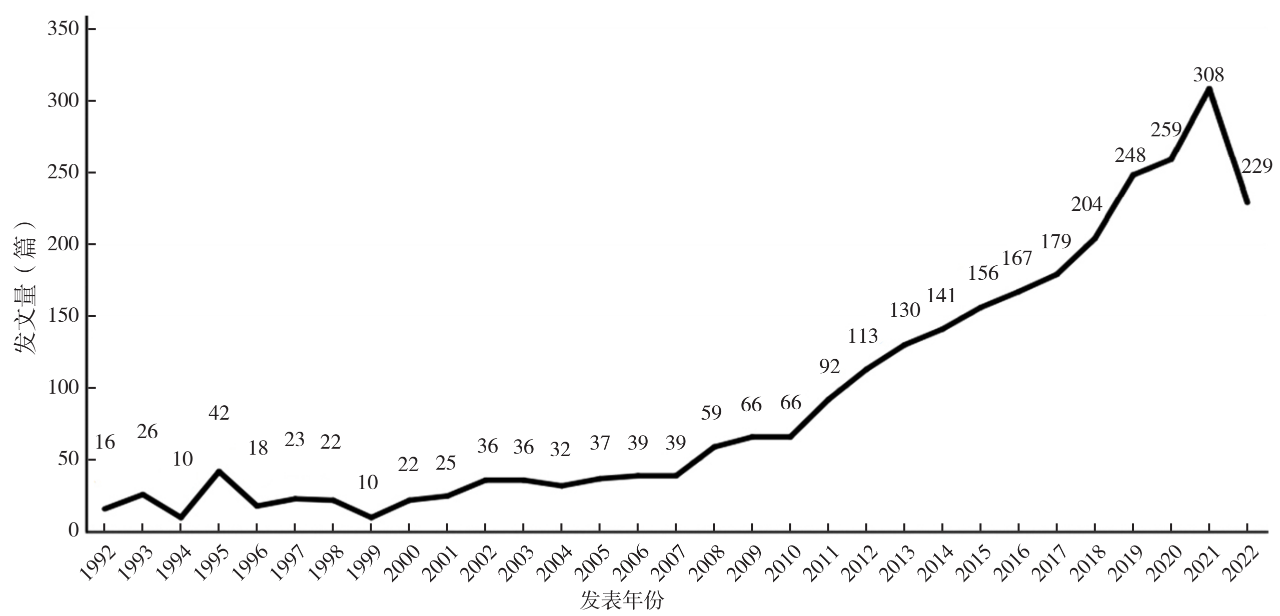
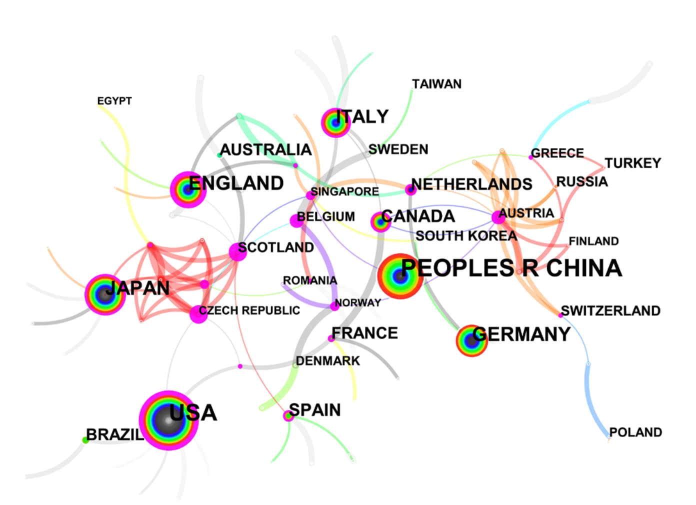


图 1 1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献发表数量

Figure 1 The number of publications on myocardial fibrosis in the WoSCC from 1992 to 2022

（GERMANY）、日本（JAPAN）、英国（ENGLAND）（图 2）。



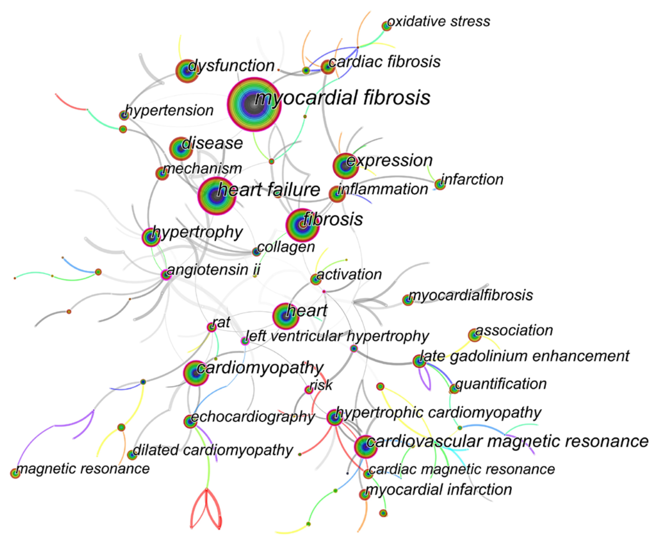
注：每一个节点代表一个国家/地区，节点大小反映发文数量多少。

图 2 1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献地域分布

Figure 2 Geographical distribution of literature on myocardial fibrosis in the WoSCC from 1992 to 2022

2.3 以心肌纤维化为主题的文献关键词共现分析

1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献关键词共现分析结果见图 3，出现频次最高的前十位关键词依次为“myocardial fibrosis”“heart failure”“fibrosis”“heart”“expression”“cardiomyopathy”“cardiovascular magnetic resonance”“disease”“dysfunction”“hypertrophy”，其出现频次依次为 1 179、648、535、353、338、317、314、312、277、271 次，中心性依次为 0.22、0.31、0.31、0.38、0.19、0.23、0.25、0、0.02、0.28。



注：每一个节点代表一个关键词，节点大小反映关键词出现频次高低。

图 3 1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献关键词共现分析

Figure 3 Co-occurrence analysis of keywords in literature on myocardial fibrosis in the WoSCC from 1992 to 2022

2.4 当归-红芪药对的主要生物活性化合物

检索获得当归的主要生物活性化合物 2 种，红芪的主要生物活性化合物 13 种，合并、去重后共获得 13 种当归-红芪药对的主要生物活性化合物（表 1）。

2.5 当归-红芪药对主要生物活性化合物的靶标基因

检索获得当归-红芪药对主要生物活性化合物的靶标基因共 182 个，其小分子网络见图 4。

表 1　当归 – 红芪药对的主要生物活性化合物

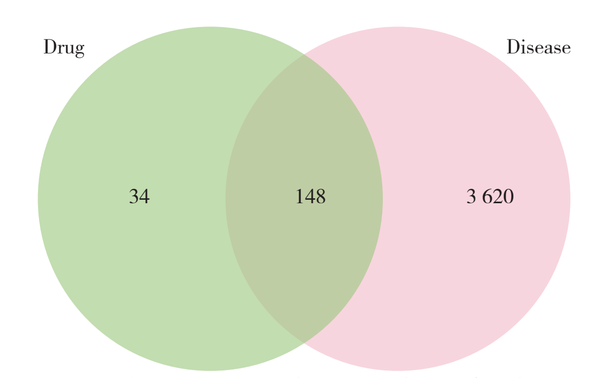
Table 1　The major bioactive compounds in Chinese herbal pair of Danggui–Hongqi

药物	MOL ID	主要生物活性化合物	OB（%）	DL
当归	MOL000358	β – 谷甾醇	36.91	0.75
当归	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
红芪	MOL011076	美迪紫檀素	60.46	0.34
红芪	MOL011078	3′，7– 二羟基 –4′– 甲氧基 – 异黄酮	50.70	0.24
红芪	MOL001792	甘草素	32.76	0.18
红芪	MOL000358	β – 谷甾醇	36.91	0.75
红芪	MOL000392	芒柄花素	69.67	0.21
红芪	MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24
红芪	MOL004328	柚皮素	59.29	0.21
红芪	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
红芪	MOL004941	（2R）–7– 羟基 –2–（4– 羟基苯基）色 –4– 酮	71.12	0.18
红芪	MOL000500	维斯体素	74.66	0.21
红芪	MOL005575	龙胆山酮酚	72.82	0.27
红芪	MOL008173	胡萝卜苷	36.91	0.75
红芪	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28

注：MOL ID 代表药物在中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）中的编号；OB= 口服生物利用度，DL= 药物相似性

2.6　当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的靶标基因

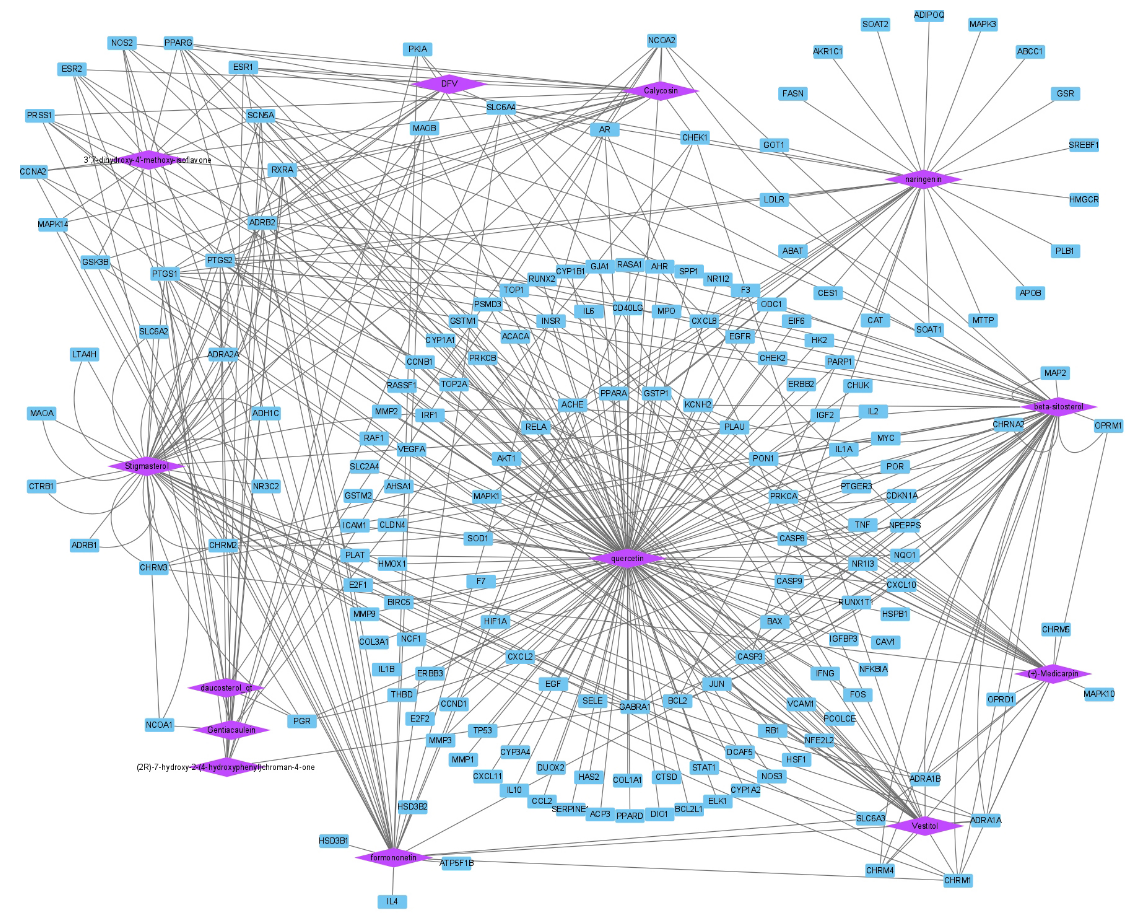
检索获得当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的靶标基因 3 768 个，其中当归 – 红芪药对主要生物活性化合物靶标基因 34 个，疾病靶标基因 36 20 个，药物 – 疾病交集靶标基因共 148 个（图 5）。



注：Drug= 药物，Disease= 疾病；图中绿色圆形代表当归 – 红芪药对主要生物活性化合物靶标基因数量，粉色圆形代表疾病靶标基因数量。

图 5　当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的靶标基因分布

Figure 5　Distribution of target genes in anti–myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui–Hongqi



注：紫色菱形代表主要生物活性化合物，蓝色方形代表靶标基因，共有 196 个节点、388 条线。

图 4　当归 – 红芪药对主要生物活性化合物及其靶标基因的小分子网络

Figure 4　Small–molecule network of major bioactive compounds and their target genes in Chinese herbal pair of Danggui–Hongqi

2.7 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的“药物－成分－靶标－疾病”网络

当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的“药物－成分－靶标－疾病”网络见图 6，共涉及 13 种主要生物活性化合物、148 个靶标基因，其中度值排在前三的主要生物活性化合物依次为槲皮素（quercetin）、β－谷甾醇（beta-sitosterol）、豆甾醇（stigmasterol）。

2.8 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的蛋白－蛋白相互作用网络

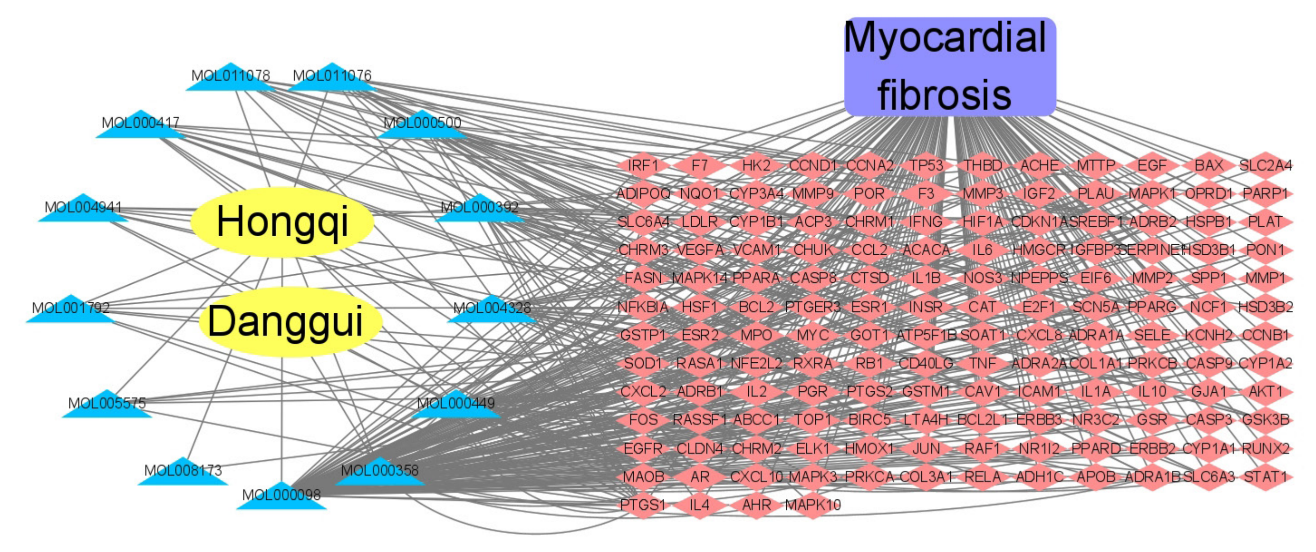
通过度中心性（DC）、中介中心性（BC）、接近中心性（CC）对 85 个常见核心蛋白进行筛选后获得 13 个核心蛋白（表 2），其中度值排在前三位的核心蛋白依次为丝裂原活化蛋白激酶 3（MAPK3）、Jun 原癌基因（JUN）、丝裂原活化蛋白激酶 1（MAPK1）。当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的蛋白－蛋白相互作用网络见图 7。

2.9 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 GO 富集分析

当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 GO 富集分析结果见图 8。当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的核心蛋白分子功能主要包括核受体活性、配体活化、细胞因子活性、DNA- 结合转录因子结合、RNA 聚合酶Ⅱ－特异性 DNA- 结合转录因子结合等；细胞成分主要包括膜筏、膜微域、膜区域、质膜筏、突触后膜组成成分、突触后膜等；生物过程包括对活性氧的反应、对药物的反应、脂多糖反应、氧化应激反应等。

2.10 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 KEGG 富集分析

当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 KEGG 分析结果见图 9，其抗心肌纤维化作用是多途径的；根据基



注：Hongqi= 红芪，Danggui= 当归，Myocardial fibrosis= 心肌梗死；黄色圆形代表药物，蓝色三角形代表主要生物活性化合物，紫色长方形代表疾病，红色菱形代表药物－疾病交集靶标基因；共有 164 个节点、472 条线。

图 6 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的“药物－成分－靶标－疾病”网络

Figure 6 “Drug-Component-Target-Disease” network in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

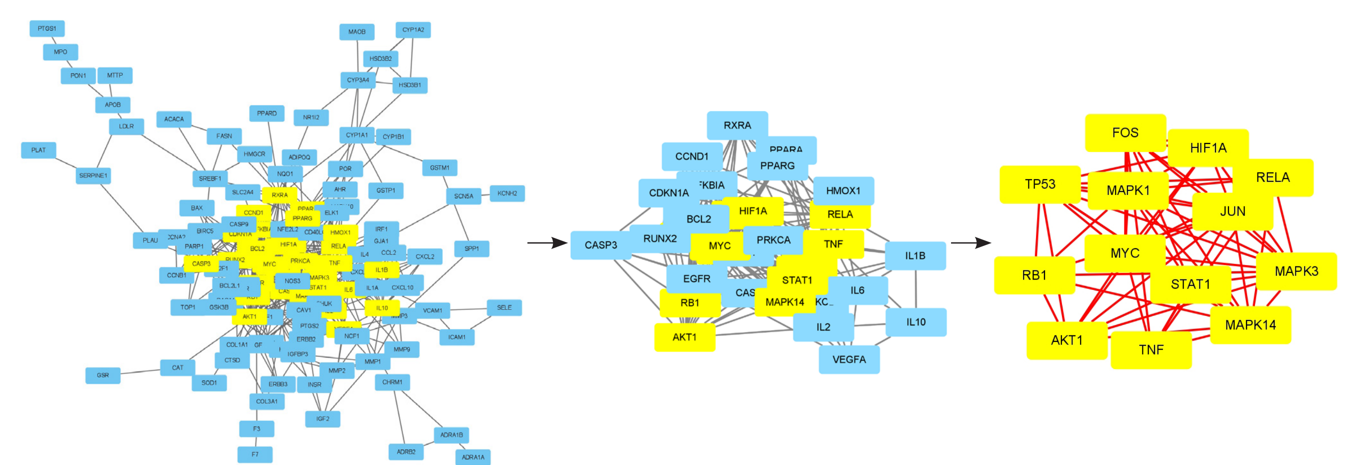
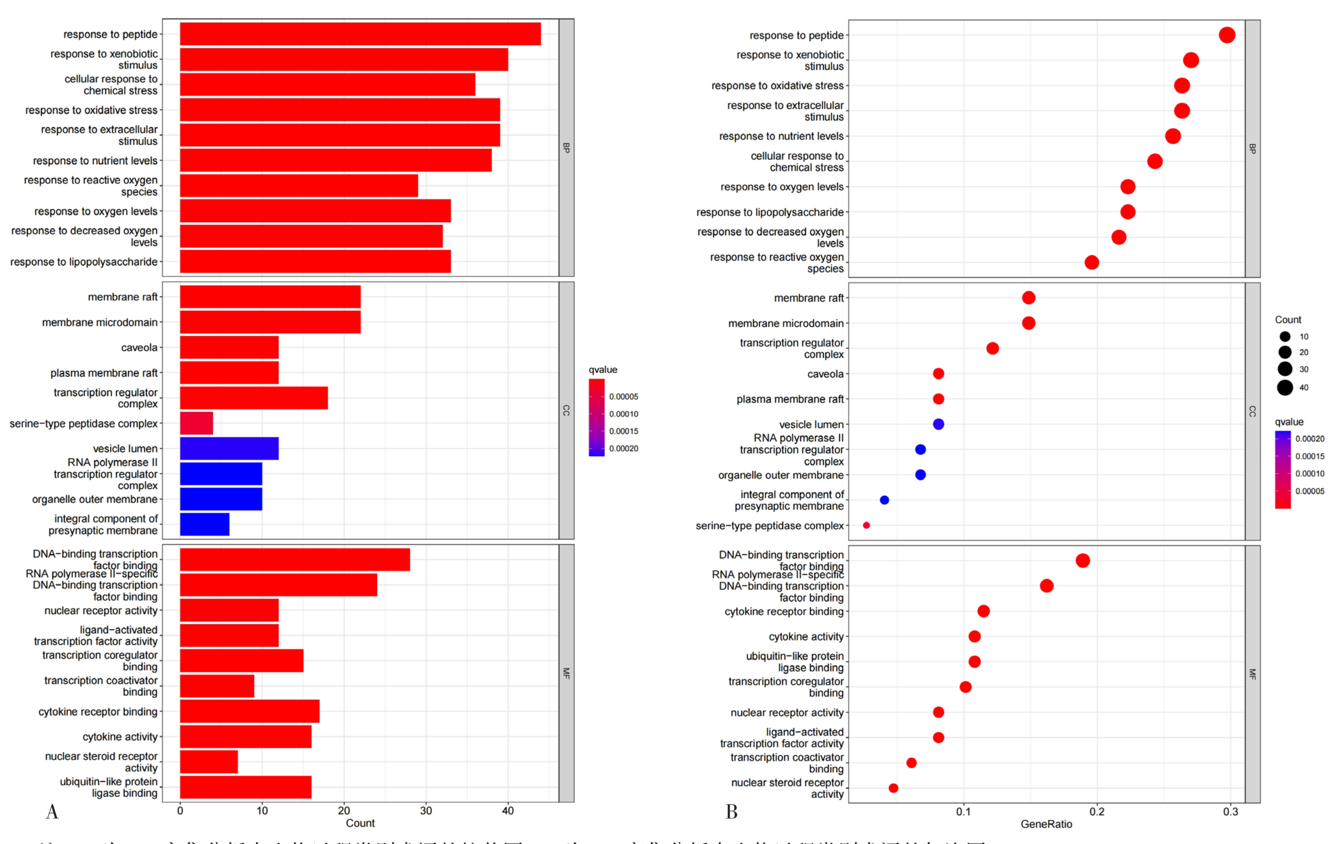


图 7 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的蛋白－蛋白相互作用网络

Figure 7 Protein-protein interaction network in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi



注：A 为 GO 富集分析中生物过程类别术语的柱状图，B 为 GO 富集分析中生物过程类别术语的气泡图。

图 8 当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的 GO 富集分析结果

Figure 8 GO enrichment analysis results in anti–myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui–Hongqi

表 2 当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的核心蛋白

Table 2 Core proteins in anti–myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui–Hongqi

蛋白	PDB ID	蛋白名称	度值
MAPK3	Q16644	丝裂原活化蛋白激酶 3	24
JUN	P05412	Jun 原癌基因	23
MAPK1	P28482	丝裂原活化蛋白激酶 1	23
RELA	Q04206	V–rel 网状内皮细胞病毒癌基因同源物 A	20
MAPK14	Q16539	丝裂原活化蛋白激酶 14	19
TP53	P04637	肿瘤蛋白 p53	19
AKT1	P31749	丝氨酸 / 苏氨酸激酶 1	16
MYC	P01106	骨髓细胞瘤癌基因	16
FOS	P01100	Fos 原癌基因	16
TNF	P01375	肿瘤坏死因子	15
RB1	P06400	视网膜母细胞瘤基因	13
HIF1A	Q16665	缺氧诱导因子 –1 亚基 α	13
STAT1	P42224	信号转导与转录激活因子 1	12

注：PDB ID 代表蛋白质在 RCSB PDB 数据库中的编号。

因计数筛选出前 20 条高浓缩信号通路（表 3），再结合基因比率、*P* 值、主要生物活性化合物、核心蛋白，本研究以前 10 条高浓缩信号通路开发出主要生物活性化合物 – 核心蛋白 – 信号通路网络（图 10），进而当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用可能与高级糖基化终末产物 – 受体（AGE–RAGE）信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路、流体剪切应力、动脉粥样硬化信号通路及与 IL–17 信号通路、肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、缺氧诱导因子 –1（HIF–1）信号通路等炎症相关信号通路有关。

2.11 当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的主要生物活性化合物与核心蛋白的结合能力

筛选度值排在前三的主要生物活性化合物（槲皮素、β – 谷甾醇、豆甾醇）与度值排在前三的核心蛋白（MAPK3、JUN、MAPK1）并进行分子对接（图 11~12），结果发现，上述主要生物活性化合物与核心蛋白之间的结合能均 <0 kcal/mol，其中槲皮素、β – 谷甾醇、豆甾醇与 MAPK3 具有较强的结合活性，属于候选药物分子（表 4）。

3 讨论

中医学理论认为，心肌纤维化属中医“胸痹”“心悸”范畴，其主要病因病机为“热毒蕴结阴分，伤精耗液，脾肾气化不及，致气阴两亏，心失所养，脉络瘀阻而受损”，属本虚标实之证，其中本虚以气虚为主，标实以血瘀为主。当归 – 红芪是中经典药对之一，其

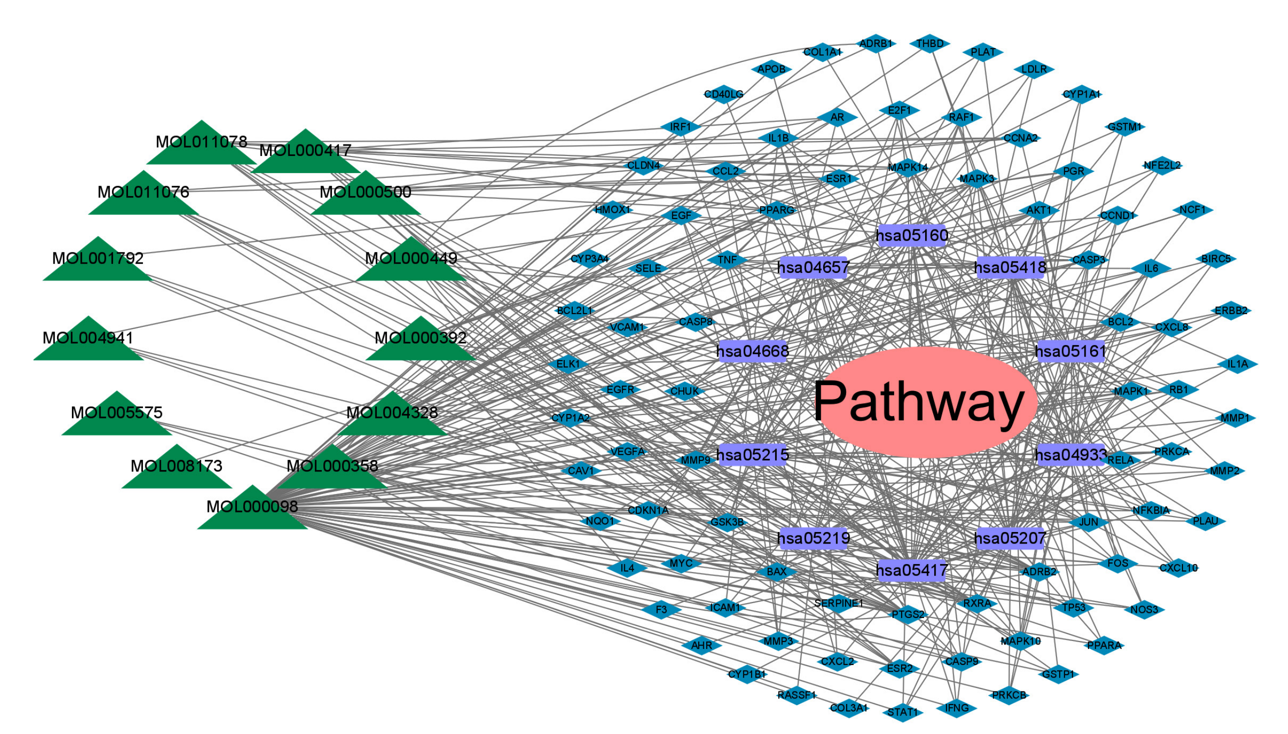
A
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications
Lipid and atherosclerosis
Fluid shear stress and atherosclerosis
Hepatitis B
IL-17 signaling pathway
Chemical carcinogenesis - receptor activation
Prostate cancer
Bladder cancer
TNF signaling pathway
Hepatitis C
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection
Human cytomegalovirus infection
Pancreatic cancer
Endocrine resistance
Non-small cell lung cancer
Colorectal cancer
Chagas disease
Leishmaniasis
Chemical carcinogenesis - reactive oxygen species
Proteoglycans in cancer
HIF-1 signaling pathway
Hepatocellular carcinoma
C-type lectin receptor signaling pathway
Apoptosis
Influenza A
Measles
Alcoholic liver disease
Endometrial cancer
PI3K-Akt signaling pathway
Toxoplasmosis
0 10 20 30 40
Count
qvalue
2.5e-14
5.0e-14
7.5e-14

B
Lipid and atherosclerosis
Chemical carcinogenesis - receptor activation
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications
Hepatitis B
Human cytomegalovirus infection
PI3K-Akt signaling pathway
Fluid shear stress and atherosclerosis
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection
Hepatitis C
Chemical carcinogenesis - reactive oxygen species
Proteoglycans in cancer
IL-17 signaling pathway
TNF signaling pathway
Prostate cancer
Hepatocellular carcinoma
Influenza A
Endocrine resistance
Apoptosis
Measles
Alcoholic liver disease
Pancreatic cancer
Chagas disease
HIF-1 signaling pathway
Colorectal cancer
C-type lectin receptor signaling pathway
Toxoplasmosis
Bladder cancer
Non-small cell lung cancer
Leishmaniasis
Endometrial cancer
0.10 0.15 0.20 0.25
GeneRatio
Count
15
20
25
30
35
40
qvalue
7.5e-14
5.0e-14
2.5e-14

注：A 为前 20 条高浓缩信号通路的柱状图，B 为前 20 条高浓缩信号通路的气泡图。

图 9 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 KEGG 富集分析结果

Figure 9 KEGG enrichment analysis results in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi



注：绿色三角形代表主要生物活性化合物，蓝色菱形代表核心蛋白，紫色长方形代表信号通路。

图 10 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的主要生物活性化合物－核心蛋白－信号通路网络

Figure 10 Network of major bioactive compound-core protein-signaling pathway in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

中当归具有补血行血功效，红芪具有补气养血功效，当归、红芪两药相须为用，能增强益气生血之功效，已长期在临床实践中使用，具有安全性高等特点。有研究证明，当归－红芪药对能通过调控 TGF-β1/OPN/AP-1/miRNA-21 通路对放射性心肌纤维化发挥保护作用，可有效降低大鼠心肌成纤维细胞氧化应激损伤，改善大鼠心肌成纤维细胞的凋亡抵抗，缓解 X 线诱导的心肌纤维化[4]。

现代医学研究认为，心肌纤维化是多种心脏疾病的重要病理变化，可导致心肌正常组织结构破坏和心脏进行性功能障碍[5-7]，临床常使用钙离子通道阻滞剂、β－肾上腺素受体阻滞剂等进行治疗[8]，但这些药物并不能完全抑制心肌纤维化的发生发展。近年来，中医药在心肌纤维化防治方面的积极作用受到肯定。

表 3 当归－红芪药对抗心肌纤维化作用的 KEGG 富集分析结果

Table 3 KEGG enrichment analysis results in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

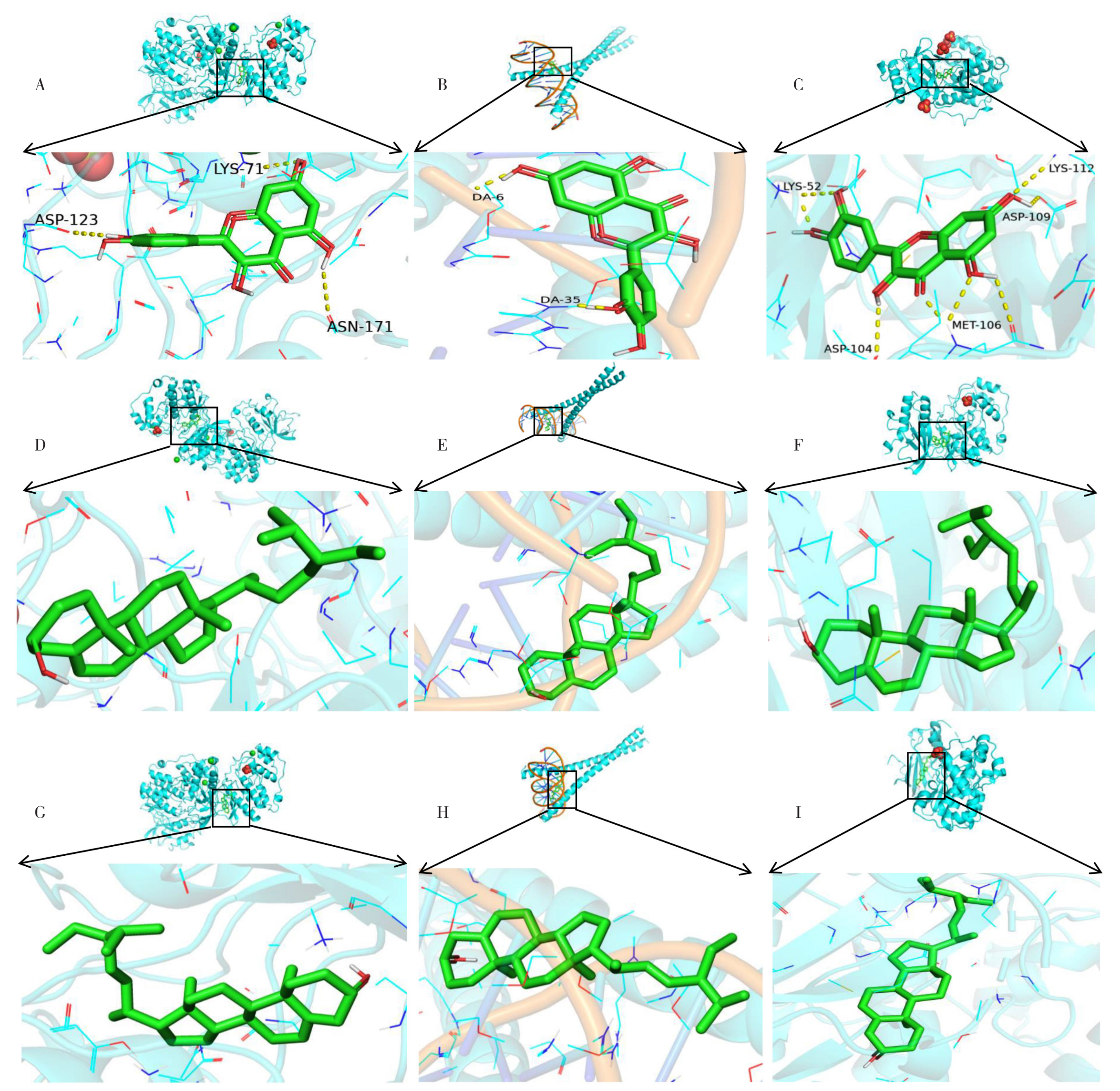
信号通路 ID	信号通路	基因 ID	基因计数
hsa04933	高级糖基化终末产物－受体（AGE-RAGE）信号通路	MAPK10/MAPK14/BCL2/BAX/JUN/CASP3/PRKCA/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/VEGFA/CCND1/MMP2/TNF/IL6/STAT1/F3/ICAM1/IL1B/CCL2/SELE/VCAM1/CXCL8/PRKCB/NOS3/THBD/SERPINE1/COL1A1/IL1A/COL3A1	31
hsa05417	脂质和动脉粥样硬化信号通路	RXRA/MAPK10/PPARG/MAPK14/GSK3B/BCL2/BAX/CASP9/JUN/CASP3/CASP8/PRKCA/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/LDLR/APOB/MMP3/BCL2L1/FOS/MMP9/TNF/IL6/TP53/NFKBIA/MMP1/CYP1A1/ICAM1/IL1B/CCL2/SELE/VCAM1/CXCL8/NOS3/NCF1/NFE2L2/CXCL2/CHUK/CD40LG	40
hsa05418	流体剪切应力和动脉粥样硬化信号通路	MAPK10/MAPK14/BCL2/JUN/RELA/AKT1/GSTP1/VEGFA/FOS/MMP2/MMP9/TNF/TP53/HMOX1/CAV1/ICAM1/IL1B/CCL2/SELE/VCAM1/NOS3/PLAT/THBD/IFNG/IL1A/NCF1/NFE2L2/NQO1/CHUK/GSTM1	30
hsa05161	肝炎 B 途径	MAPK10/CCNA2/MAPK14/BCL2/BAX/CASP9/JUN/CASP3/CASP8/PRKCA/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/FOS/CDKN1A/MMP9/RB1/TNF/IL6/TP53/ELK1/NFKBIA/RAF1/STAT1/MYC/CXCL8/PRKCB/BIRC5/CHUK/E2F1	31
hsa04657	IL-17 信号通路	PTGS2/MAPK10/MAPK14/GSK3B/JUN/CASP3/CASP8/IL4/RELA/MAPK3/MAPK1/MMP3/FOS/MMP9/TNF/IL6/NFKBIA/MMP1/IL1B/CCL2/CXCL8/IFNG/CXCL2/CXCL10/CHUK	25
hsa05207	化学致癌作用－受体激活途径	ESR1/RXRA/ADRB2/ESR2/PGR/BCL2/JUN/PRKCA/AR/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/PPARA/ADRB1/EGFR/VEGFA/CCND1/FOS/EGF/RB1/RAF1/CYP3A4/CYP1A2/MYC/CYP1A1/PRKCB/BIRC5/CYP1B1/AHR/E2F1/GSTM1	32
hsa05215	前列腺癌途径	GSK3B/BCL2/CASP9/AR/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/GSTP1/PLAU/MMP3/EGFR/CCND1/CDKN1A/MMP9/EGF/RB1/TP53/NFKBIA/RAF1/ERBB2/PLAT/CHUK/E2F1	24
hsa05219	膀胱癌途径	MAPK3/MAPK1/EGFR/VEGFA/CCND1/CDKN1A/MMP2/MMP9/EGF/RB1/TP53/RAF1/MMP1/ERBB2/MYC/CXCL8/RASSF1/E2F1	18
hsa04668	TNF 信号通路	PTGS2/MAPK10/MAPK14/JUN/CASP3/CASP8/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/MMP3/FOS/MMP9/TNF/IL6/NFKBIA/ICAM1/IL1B/CCL2/SELE/VCAM1/CXCL2/CXCL10/CHUK/IRF1	25
hsa05160	肝炎 C 途径	RXRA/GSK3B/BAX/CASP9/CASP3/CASP8/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/LDLR/PPARA/EGFR/CCND1/CDKN1A/EGF/RB1/TNF/TP53/NFKBIA/RAF1/STAT1/MYC/IFNG/CLDN4/CXCL10/CHUK/E2F1	28
hsa05167	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染途径	PTGS2/MAPK10/MAPK14/GSK3B/BAX/CASP9/JUN/CASP3/CASP8/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/VEGFA/CCND1/FOS/CDKN1A/RB1/IL6/TP53/NFKBIA/RAF1/HIF1A/STAT1/MYC/ICAM1/CXCL8/CXCL2/CHUK/E2F1	30
hsa05163	人类巨细胞病毒感染途径	PTGS2/MAPK14/GSK3B/BAX/CASP9/CASP3/CASP8/PRKCA/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/EGFR/VEGFA/CCND1/CDKN1A/RB1/TNF/IL6/TP53/ELK1/NFKBIA/RAF1/MYC/IL1B/CCL2/PTGER3/CXCL8/PRKCB/CHUK/E2F1	31
hsa05212	胰腺癌途径	MAPK10/BAX/CASP9/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/EGFR/VEGFA/CCND1/BCL2L1/CDKN1A/EGF/RB1/TP53/RAF1/STAT1/ERBB2/CHUK/E2F1	20
hsa01522	内分泌抵抗途径	ESR1/ESR2/MAPK10/MAPK14/BCL2/BAX/JUN/AKT1/MAPK3/MAPK1/EGFR/CCND1/FOS/CDKN1A/MMP2/MMP9/RB1/TP53/RAF1/ERBB2/E2F1	21
hsa05223	非小细胞肺癌途径	RXRA/BAX/CASP9/PRKCA/AKT1/MAPK3/MAPK1/EGFR/CCND1/CDKN1A/EGF/RB1/TP53/RAF1/ERBB2/PRKCB/RASSF1/E2F1	18
hsa05210	结直肠癌途径	MAPK10/GSK3B/BCL2/BAX/CASP9/JUN/CASP3/AKT1/MAPK3/MAPK1/EGFR/CCND1/FOS/CDKN1A/EGF/TP53/RAF1/MYC/BIRC5	19
hsa05142	美洲锥虫病途径	MAPK10/MAPK14/JUN/CASP8/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/FOS/IL10/TNF/IL6/NFKBIA/IL1B/CCL2/CXCL8/IL2/SERPINE1/IFNG/CHUK	20
hsa05140	利什曼病途径	PTGS2/MAPK14/JUN/IL4/RELA/MAPK3/MAPK1/FOS/IL10/TNF/ELK1/NFKBIA/STAT1/IL1B/PRKCB/IFNG/IL1A/NCF1	18
hsa05208	化学致癌作用－活性氧途径	MAPK10/MAPK14/JUN/ATP5F1B/RELA/AKT1/MAPK3/MAPK1/SOD1/CAT/EGFR/VEGFA/FOS/EGF/NFKBIA/RAF1/HIF1A/HMOX1/CYP1A2/CYP1A1/CYP1B1/NCF1/NFE2L2/NQO1/AHR/CHUK/GSTM1	27
hsa05205	癌症中的蛋白聚糖途径	ESR1/MAPK14/CASP3/PRKCA/AKT1/MAPK3/MAPK1/PLAU/EGFR/VEGFA/CCND1/CDKN1A/MMP2/MMP9/TNF/TP53/ELK1/RAF1/HIF1A/ERBB2/CAV1/MYC/PRKCB/COL1A1/IGF2/ERBB3	26

表 4 当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的主要生物活性化合物与核心蛋白的结合能力

Table 4 Binding ability of the major bioactive compounds and core proteins in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

化合物	化学式	分子量（g/mol）	结合能（kcal/mol）		
			MAPK3	JUN	MAPK1
槲皮素	C15H10O7	302.23	-9.3	-8.6	-8.9
β – 谷甾醇	C29H50O	414.7	-9.7	-6.8	-8.2
豆甾醇	C29H48O	412.7	-9.6	-7.3	-8.6

WoSCC 源自 Clarivate Analytics，囊括 12 000 多种国际学术期刊[9]，是最权威、最全面的数据库平台。本研究选择 WoSCC 以获取全球学术信息、进行文献计量分析等，发现世界各国越来越多的研究者更加关注心肌纤维化，心肌纤维化是未来研究热点和方向之一[10-12]：1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献发表数量呈逐年升高趋势，共涉及 82 个国家 / 地区，其中以中国发文数量最多，其次为美国、德国、日本、



注：A 为槲皮素与 MAPK3 对接，B 为槲皮素与 JUN 对接，C 为槲皮素与 MAPK1 对接，D 为 β – 谷甾醇与 MAPK3 对接，E 为 β – 谷甾醇与 JUN 对接，F 为 β – 谷甾醇与 MAPK1 对接，G 为豆甾醇与 MAPK3 对接，H 为豆甾醇与 JUN 对接，I 为豆甾醇与 MAPK1 对接

图 11 当归 – 红芪药对抗心肌纤维化作用的主要生物活性化合物与核心蛋白对接结果的 3D 图

Figure 11 3D diagram of the docking results of the major bioactive compounds and core proteins in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

注：A 为槲皮素与 MAPK3 对接，B 为槲皮素与 JUN 对接，C 为槲皮素与 MAPK1 对接，D 为 β-谷甾醇与 MAPK3 对接，E 为 β-谷甾醇与 JUN 对接，F 为 β-谷甾醇与 MAPK1 对接，G 为豆甾醇与 MAPK3 对接，H 为豆甾醇与 JUN 对接，I 为豆甾醇与 MAPK1 对接

图 12 当归-红芪药对抗心肌纤维化作用的主要生物活性化合物与核心蛋白对接结果的 2D 图

Figure 12 2D diagram of the docking results of the major bioactive compounds and core proteins in anti-myocardial fibrosis of Chinese herbal pair of Danggui-Hongqi

英国；关键词是作者对文献研究主题和研究内容的高度概括和提炼，1992—2022 年 WoSCC 中以心肌纤维化为主题的文献关键词共现分析结果显示，“myocardial fibrosis”“heart failure”“fibrosis”是出现频次排在前三位的关键词。

鉴于现阶段当归-红芪药对抗心肌纤维化的作用机制仍不完全清楚，因此，本研究利用网络药理学和分子对接技术进行了探讨：首先，通过检索 TCMSP 筛选出 13 种当归-红芪药对的主要生物活性化合物；其次，通过基因卡数据库（http://www.GeneCards.org）筛选心肌纤维化相关疾病靶标基因，并通过消除重复靶标基因获得当归-红芪药对抗心肌纤维化作用的药物-疾病交集靶标基因共 148 个；再次，通过“药物-成分-靶标-疾病”网络筛选出度值排在前三的主要生物活性化合物槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇。

槲皮素具有抗氧化、抗肿瘤及抗病毒等药理作用，广泛存在于多种中草药中。研究表明，槲皮素能有效抑制心房颤动模型细胞和大鼠心肌组织 miR-223-3p 的表达，增强 FOXO3 的表达，继而激活自噬途径、有效抑制心肌纤维化、改善心房颤动与心肌重塑[13]；槲皮素可抑制自发性高血压大鼠心肌纤维化，其机制可能是通过下调 GSK-3β/Fyn 信号通路、激活 Nrf2 诱导的抗氧化通路而减少心肌组织氧化应激反应[14]。

β-谷甾醇具有降胆固醇、抑制肿瘤和修复组织等作用，主要用于防治Ⅱ型高脂血症、动脉粥样硬化症、慢性气管炎等，有研究表明 β-谷甾醇能通过上调雌性大鼠心脏线粒体谷胱甘肽氧化还原循环而保护心功能[15]；豆甾醇作为一种植物甾醇，对心血管疾病、结肠癌和乳腺癌的保护作用已被广泛证实，并能够降低胆固醇水平和心脏疾病发生风险[16]。然而，目前关于 β-谷甾醇和豆甾醇防治心肌纤维化的研究报道很少见。

研究表明，IL-17 在体内外均可诱导心肌纤维化[17]，敲除 IL-17 基因能够减轻糖尿病小鼠的心肌纤维化，改善小鼠心功能[18]；心肌纤维化患者经治疗后血清肿瘤坏死因子 α（TNF-α）水平明显降低，抑制 TNF 信号通路能有效减轻心肌纤维化患者炎症反应，进而延缓心肌纤维化进程，对改善患者心功能具有潜在价值[19]；缺氧诱导因子 -1 亚基 α（HIF-1α）通过调节线粒体

活性氧的产生而提供一种重要的制动机制，能抑制缺血后心脏成纤维细胞过度激活和增殖，进而抑制心肌纤维化[20]。本研究通过 GO 富集分析发现，当归－红芪药对抗心肌纤维化作用涉及多种生物学过程，包括对活性氧的反应、对药物的反应、脂多糖反应、氧化应激反应等;通过 KEGG 富集分析发现，当归－红芪药对抗心肌纤维化作用是多途径的，主要与 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路等炎症相关信号通路有关。

分子对接技术为评估中草药化合物与疾病相关靶标之间的结合模式提供了一种技术手段；通常情况下，配体与分子结合所需能量越低则越容易对接成功，若结合能 <0 kcal/mol 则认为分子间可自行结合、对接能力良好。本研究通过分子对接技术发现，度值排在前三的主要生物活性化合物（槲皮素、β－谷甾醇、豆甾醇）与度值排在前三的核心蛋白（MAPK3、JUN、MAPK1）之间的结合能均 <0 kcal/mol，其中槲皮素、β－谷甾醇、豆甾醇与 MAPK3 具有较强的结合活性，属于候选药物分子，但仍需进一步通过实验进行验证。

综上所述，心肌纤维化是未来研究热点和方向之一，当归－红芪药对通过多种生物学过程、多种途径发挥抗心肌纤维化作用，其主要生物活性化合物槲皮素、β－谷甾醇、豆甾醇属于候选药物分子。

作者贡献：杨开燕负责数据收集、清洗及统计学分析，进行图表绘制等；杨开燕、李淑玲负责论文的最终修订，对论文整体负责；杨开燕、魏惠平、甑小龙负责论文撰写；李淑玲提出研究思路、命题，负责设计与优化研究方案；寇宗莉、王新强、王洁、徐鑫负责论文修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WANG Y，WANG M，SAMUEL C S，et al. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis［J］. Br J Pharmacol，2022，179（5）：882-899. DOI：10.1111/bph.15450.

[2] TOWNSEND N，NICHOLS M，SCARBOROUGH P，et al. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015［J］. Eur Heart J，2015，36（40）：2696-2705. DOI：10.1093/ eurheartj/ehv428.

[3] XU X，ZHANG W，HUANG C，et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability［J］. Int J Mol Sci，2012，13（6）：6964-6982. DOI：10.3390/ijms13066964.

[4] 马承旭 . 当归红芪超滤物防治实验性大鼠放射性心肌纤维化的作用及分子机制研究［D］. 兰州：甘肃中医药大学，2020. DOI：10.27026/d.cnki.ggszc.2020.000006.

[5] WU H，LI Y，TONG L，et al. Worldwide research tendency and hotspots on hip fracture：a 20-year bibliometric analysis［J］. Arch Osteoporos，2021，16（1）：73. DOI：10.1007/s11657-021-00929-2.

[6] LIAO Z，WEI W，YANG M，et al. Academic publication of neurodegenerative diseases from a bibliographic perspective：a comparative scientometric analysis［J］. Front Aging Neurosci，2021，13：722944. DOI：10.3389/fnagi.2021.722944.

[7] YAN P，LI M，LI J，et al. Bibliometric analysis and systematic review of global coronavirus research trends before COVID-19：prospects and implications for COVID-19 research［J］. Front Med（Lausanne），2021，8：729138. DOI：10.3389/fmed.2021.729138.

[8] LIU T，YANG L，FANG HM，et al. Knowledge domain and emerging trends in podocyte injury research from 1994 to 2021：a bibliometric and visualized analysis［J］. Front Pharmacol，2021，12：772386. DOI：10.3389/fphar.2021.772386.

[9] RODRINGUES J C L，AMADU A M，DASTIDAR A G，et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes［J］. Heart，2016，102（20）：1671-1679. DOI：10.1136/heartjnl-2016-309576.

[10] GADIOLI L P，MIRANDA C H，PINTYA A O，et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation，but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy：Chagas disease，denervation and arrhythmia［J］. J Nucl Cardiol，2018，25（1）：75-83. DOI：10.1007/s12350-016-0556-6.

[11] BLYSZCZUK P，MÜLLER-EDENBORN B，VALENTA T，et al. Transforming growth factor-β-dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis［J］. Eur Heart J，2017，38（18）：1413-1425. DOI：10.1093/eurheartj/ehw116.

[12] CHEN R，XUE J，XIE M. Puerarin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice by reduction of myocardial TGF-β1 expression［J］. J Nutr Biochem，2012，23（9）：1080-1085. DOI：10.1016/j.jnutbio.2011.05.015.

[13] HU J，WANG X，CUI X，et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3［J］. Cell Cycle，2021，20（13）：1253-1269. DOI：10.1080/15384101.2021.1932029.

[14] 王海洋，刘琳，柴志勇，等 . 基于 GSK-3β/Fyn/Nrf2 信号通路探讨槲皮素对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响及内在机制［J］. 新中医，2023，55（11）：1-7. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.11.001.

[15] WONG H S，CHEN N，LEONG P K，et al. β-sitosterol enhances cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration：protection against oxidant injury in H9c2 cells and rat hearts［J］. Phytother Res，2014，28（7）：999-1006. DOI：10.1002/ptr.5087.

[16] CHOUDHARY S P，TRAN L S. Phytosterols：perspectives in human nutrition and clinical therapy［J］. Curr Med Chem，2011，18（29）：4557-4567. DOI：10.2174/092986711797287593.

[17] LIU Y，ZHU H，SU Z，et al. IL-17 contributes to cardiac fibrosis following experimental autoimmune myocarditis by a PKCβ/Erk1/2/NF-κB-dependent signaling pathway［J］. Int Immunol，2012，24（10）：605-612. DOI：10.1093/intimm/dxs056.

[18] ZHANG Y，ZHANG Y Y，LI T T，et al. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function



via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice［J］. J Mol Cell Cardiol，2018，115：64-72. DOI：10.1016/j.yjmcc.2018.01.001.

［19］WANG C，QIN Y，ZHANG X，et al. Effect of dapagliflozin on indicators of myocardial fibrosis and levels of inflammatory factors in heart failure patients［J］. Dis Markers，2022，2022：5834218.

［20］JANBANDHU V，TALLAPRAGADA V，PATRICK R，et al. HIF-1a suppresses ROS-induced proliferation of cardiac fibroblasts following myocardial infarction［J］. Cell Stem Cell，2022，29（2）：281-297. e12. DOI：10.1016/j.stem.2021.10.009.

（收稿日期：2024-05-20；修回日期：2024-08-26）

（本文编辑：鹿飞飞）